

US3N 304,988
Group 122



本 国 特 許 庁
PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

付の書類は下記の出願書類の謄本に相違ないことを証明する。
to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed
Office.

年 月 日 1981年6月10日
Application:

番 号 昭和56年特許願第89116号
tion Number:

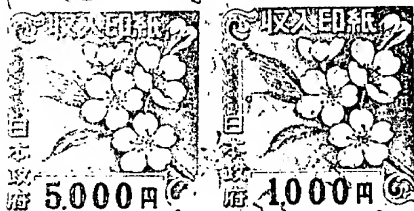
願 人 三 共 株 式 会 社
t(s):

1981 月 / 日

特許庁長官
Director-General,
Patent Office

島 田 春 樹





300円

特 許 願 [特許法第38条ただし書の規定による特許出願]

昭和56年6月10日

(6,300円)

特許庁長官 島田 春樹 殿

1. 発明の名称

セフアロスポリン誘導体およびその製造法

2. 特許請求の範囲に記載された発明の数 6

3. 発 明 者

居 所 東京都品川区広町1丁目2番58号
三共株式会社中央研究所内

氏 名 中 尾 英 雄 (外4名)

4. 特許出願人

住 所 〒103 東京都中央区日本橋本町3丁目1番地の6
名 称 (185) 三共株式会社
代表者 取締役社長 河 村 喜 典

5. 代 理 人

居 所 〒140 東京都品川区広町1丁目2番58号
三共株式会社内
電 話 492 - 3131

氏 名 弁理士 (0007) 檜 出 庄 治

6. 添付書類の目録

- | | |
|-------------|-----|
| (1) 明 細 書 | 1 通 |
| (2) 図 面 | なし |
| (3) 委 任 状 | 1 通 |
| (4) 願 書 副 本 | 1 通 |



式 査 第 一 部

7. 前記以外の発明者、特許出願人または代理人

(1) 発明者

居所 東京都品川区品川1丁目2番58号

サキヨウ 株式会社 中央研究所内

氏名 藤本 光 仁

居所 同 所

氏名 岩 原 賢 夫

居所 同 所

氏名 菅 原 真 仁

居所 同 所

氏名 五十 嵐 勇

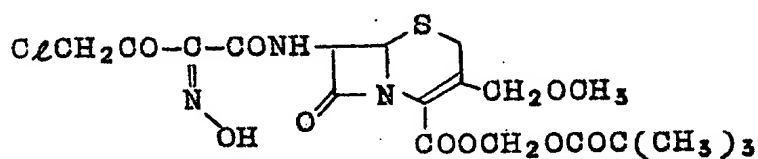
明 細 書

1. 発明の名称

セファロスポリン誘導体およびその製造法

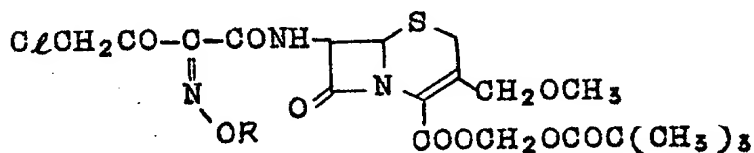
2. 特許請求の範囲

(1) 一般式



で表わされるセファロスポリン誘導体。

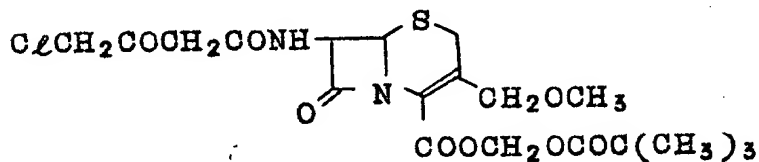
(2) 一般式



[式中、R は低級アルキル基を示す。]

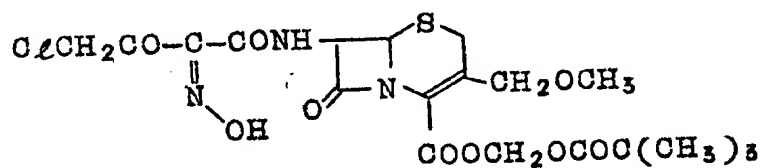
で表わされるセファロスポリン誘導体。

(3) 式



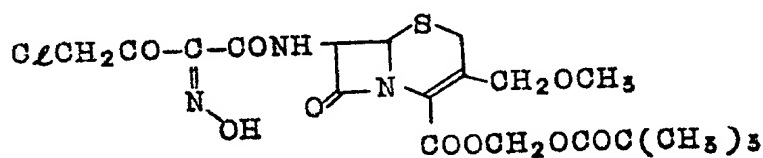
で表わされる化合物をニトロソ化することを

特徴とする式

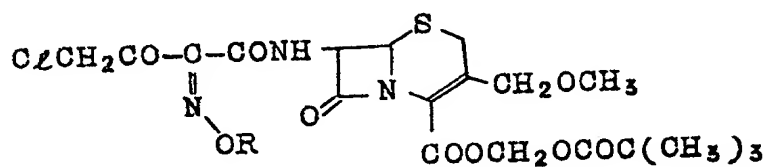


で表わされるセファロスポリン誘導体の製造法。

(4) 式



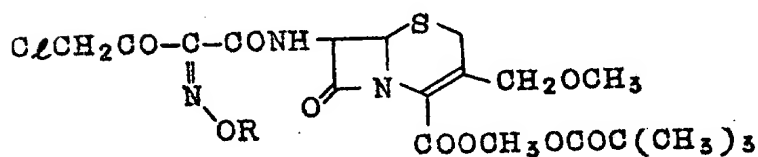
で表わされる化合物をアルキル化することを特徴とする一般式



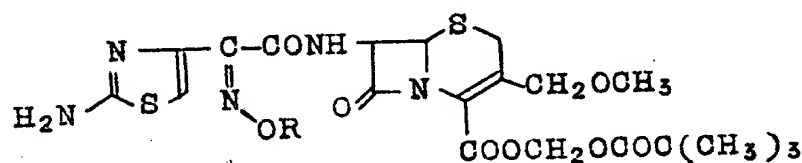
[式中、R は低級アルキル基を示す。]

で表わされるセファロスポリン誘導体の製造法。

(5) 一般式

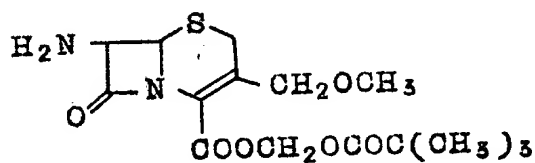


〔式中、Rは低級アルキル基を示す。〕で表わされる化合物とチオ尿素とを反応させることを特徴とする一般式

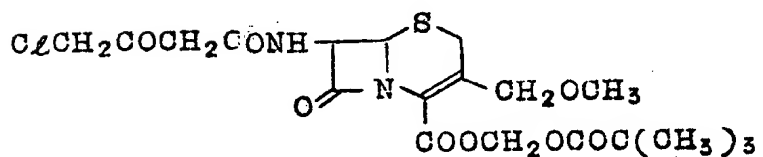


〔式中、Rは低級アルキル基を示す。〕で表わされるセファロスポリン誘導体の製造法。

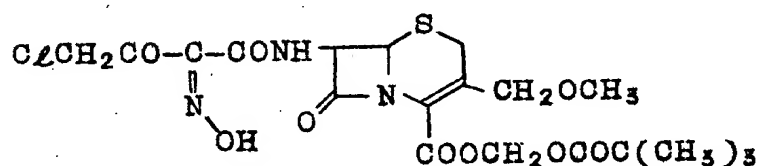
(6) 式



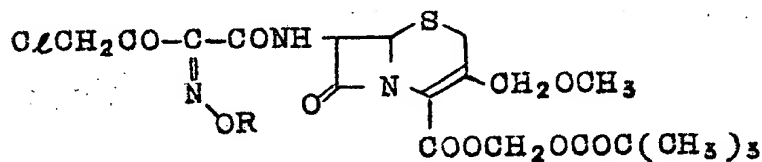
で表わされる化合物を4-クロロ-3-オキソ酪酸クロリドでアシル化して式



で表わされる化合物を製造し、得られる化合物をニトロソ化して式

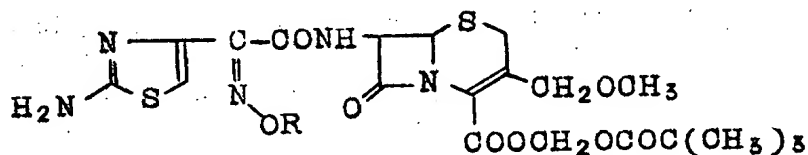


で表わされる化合物となし、ついでこれをアルキル化して一般式



(式中、Rは低級アルキル基を示す。)

で表わされる化合物を得て、さらにこれをチオ尿素と反応させることを特徴とする一般式

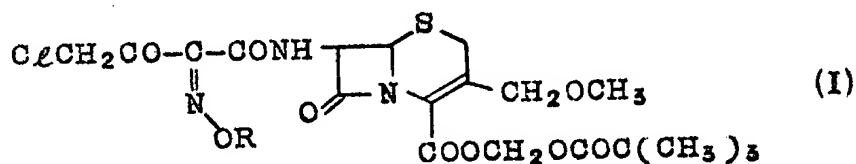


(式中、Rは低級アルキル基を示す。)

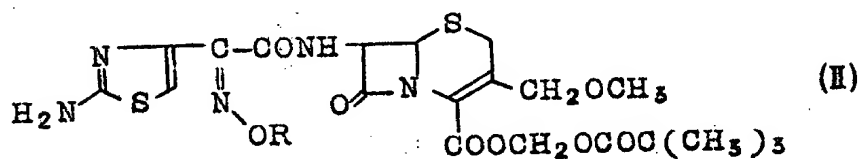
で表わされるセファロスポリン誘導体の製造法。

3. 発明の詳細な説明

本発明は一般式



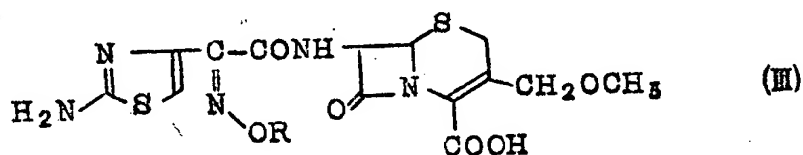
[式中、R は低級アルキル基を示す。] で表わされるセファロスポリン誘導体、その合成中間体およびそれらの製造法、さらに上記化合物(I)とチオ尿素とを反応させる一般式



[式中、R は低級アルキル基を示す。] で表わされるセファロスポリン誘導体の製造法に関するものである。

本発明者らは先に式(II)で表わされる新しいセファロスポリン誘導体が経口投与によつて消化

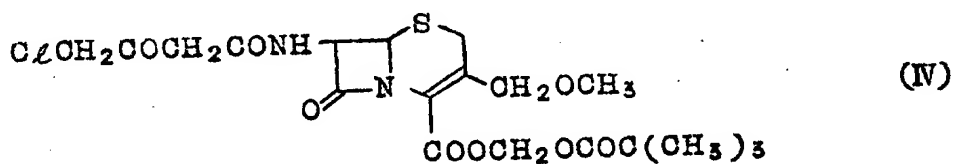
管から極めて高率に吸収され、吸収後ピバロイルオキシメチルエステルの部分が加水分解されて抗菌活性の強い一般式



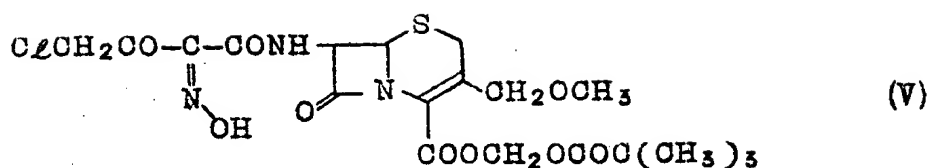
[式中、R は低級アルキル基を示す。] で表わされる新しいセフアロスポリンを生成することを見出し、経口用セフアロスポリン剤として極めて有用性の高い化合物であることを示した。

(特願昭 55 - 136449 号)

その後、本発明者らは式(II)で表わされるセフアロスポリン誘導体の製造法について種々研究の結果、式



で表わされる新しいセフアロスポリン誘導体を原料として、これをニトロソ化して式



で表わされる化合物とし、ついでこれをアルキル化して式(I)で表わされる化合物を製造し、最後にこれにチオ尿素を反応させると目的とする化合物(II)が製造されることを見出し、本発明を完成した。

前記一般式(I)および(II)において、Rはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチルのような炭素数1乃至4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基を示すが、特に好適な基はメチルおよびエチル基である。

つぎに本発明の反応について説明する。

出発原料の化合物(IV)は、7-アミノ-3-メトキシメチル-3-セフェム-4-カルボン酸ピバロイルオキシメチルエステルをジケテンに塩素を作用させて得られる4-クロロ-3-オキソ酪酸クロリドで常法に従つてアシル化する

ことによつて得られる。反応は通常溶媒中で行なわれるが、使用される溶媒としては本反応を阻害しないものであれば特に限定はなく、たとえば塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどが用いられる。本アシル化反応は通常塩基の存在下で好適に行なわれるが、使用される塩基としてはたとえばトリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアニリン、ジエチルアニリンなどの有機塩基をあげることができる。反応は室温付近またはそれ以下の温度で数分乃至数時間で完了する。反応終了後、生成物(Ⅳ)は常法によつて分離精製することができる。例えば濃縮、有機溶媒抽出、クロマトグラフィー、再結晶等によつて単離できる。

化合物(Ⅳ)をニトロソ化することによつて化合物(Ⅴ)を製造する反応は、部分的には活性メチレン基を有する化合物のニトロソ化反応として知られている反応で、通常酸性の条件下で亜硝酸金属塩を作用させるか亜硝酸エステルを適当な条件下で作用させることによつて行なわれるが、

本発明の化合物の場合はセフアロスポリン部分及び7位側鎖の塩素原子が反応に関与しない条件で行なう必要がある。そのような条件として弱酸性乃至弱塩基性で室温以下で反応させることが望ましい。

反応は通常溶媒中で行なわれるが溶媒としては原料化合物(IV)を溶解し本反応を阻害しないものであれば特に限定されない。たとえばそのような溶媒として義酸、酢酸、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、クロロホルム、酢酸エチル、ベンゼンまたはこれらと水との混合物が用いられるが、ニトロソ化剤の種類によつて適当なものが選ばれる。

ニトロソ化剤として用いる亜硝酸金属塩としては亜硝酸ナトリウム、亜硝酸カリウム、などのような亜硝酸のアルカリ金属塩が通常用いられるが、特に好適なものは亜硝酸ナトリウムである。亜硝酸エステルとしては亜硝酸アミル、亜硝酸ブチルのような低級アルコールとのエステルが通常用いられる。

重硝酸金属塩をニトロソ化剤として使用する場合には反応は酸性の条件下で行なうことが必要であるので、義酸、酢酸のような酸性溶媒を使用しない場合には別途有機又は無機の酸を添加することが必要である。従つて通常義酸又は酢酸の使用が好適である。

反応は室温付近またはそれ以下で行なわれ通常数分乃至数時間で完了する。

反応後生成物(V)は常法により単離精製することができる。例えば濃縮、有機溶媒抽出、クロマトグラフィー等によつて単離できる。

化合物(V)をアルキル化することによつて化合物(I)を製造する反応は、部分的にはオキシムをアルキル化する反応であり、通常溶媒中適当なアルキル化剤を反応させることによつて行なわれる。

溶媒としては本反応に悪影響を与えない限りいかなるものでもよく、たとえばアセトン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、メタノール、エタノール、クロロホルム、酢酸エチル、エー

テル、N, N - ジメチルホルムアミドまたはこれらの混合物などが用いられる。

アルキル化剤としてはたとえば硫酸ジメチル、硫酸ジエチル、ジアゾメタンまたはヨウ化メチル、ヨウ化エチルなどのようなハロゲン化アルキルなどが用いられる。ジアゾメタンのようなジアゾアルカンを使用する場合以外は炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属炭酸塩、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアニリンなどの塩基の存在下反応が行なわれる。

反応は通常室温付近またはそれ以下の温度で数分乃至数時間で完了する。反応終了後、生成物(I)は常法によつて分離精製される。例えば濃縮、有機溶媒抽出、クロマトグラフィー、再結晶等によつて単離できる。

化合物(I)とチオ尿素とを反応させて化合物(II)を製造する反応は、部分的にはハロケトンとチオ尿素によつてアミノチアゾール誘導体を合成

する反応である。

本反応も通常溶媒中で行なわれる。溶媒としては、本反応に悪影響を与えないものであれば特に限定されないが、通常たとえばN, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、メタノール、エタノール、テトラヒドロフランのような有機溶媒またはこれらと水との混合物が用いられる。

反応は通常室温付近で1乃至10時間で完了する。チオ尿素は化合物(I)に対して1乃至数当量使用される。

また反応を促進するために適量のヨウ化ナトリウムを添加したり、たとえば中性リン酸緩衝液を加えて生成する塩化水素を中和することも有効である。

反応生成物(II)は常法によつて単離精製される。たとえば濃縮、有機溶媒抽出、クロマトグラフィー、再沈澱、再結晶などにより単離することができる。

次に参考例および実施例をあげて本発明の化

合物の製造方法を具体的に説明するが、本発明はこれによつて限定されるものではない。

参考例 1

7 - アミノ - 3 - メトキシメチル - 3 - セフ
エム - 4 - カルボン酸 ピバロイルオキシメチ
ルエステル

パラトルエンスルホン酸塩の製造法

A) 7 - フェノキシアセトアミド - 3 - メトキシメチル - 3 - セフエム - 4 - カルボン酸 38 g を N, N - ジメチルアセトアミド 90 ml 中に加えてとかし、-10℃に冷却してジシクロヘキシルアミン 18 g を加える。ついでピバリン酸ヨードメチルエステル 30 g を加えた後 5℃で 1 時間攪拌する。

反応液に酢酸エチル 200 ml を加え不溶物を除去後 5% 塩酸 60 ml で 2 回ついで水、5% 重炭酸ナトリウム、飽和重炭酸カリウム水、食塩水で順次洗浄後硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮する。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（溶出液（n-Hexane-Et⁰Ac（1:1））で精製す

と、7-フェノキシアセトアミド-3-メトキシメチル-3-セフエム-4-カルボン酸ピバロイルオキシメチルエステルが微黄色粉末として40g得られた。

NMR スペクトル (CDCl_3) δ ppm

1.25 (9 H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$)

3.35 (3 H, s, OCH_3)

3.54 (2 H, s, 2 位 CH_2)

4.29 (2 H, s, 3 位 CH_2)

4.58 (2 H, s, PhOCH_2-)

5.01 (1 H, d, $J = 5 \text{ Hz}$, 6 位 H)

5.6 ~ 6.1 (3 H, m, 7 位および $\text{COOCH}_2\text{O}-$)

6.7 ~ 7.6 (6 H, m, Phenyl および NH)

B) 7-フェノキシアセトアミド-3-メトキシメチル-3-セフエム-4-カルボン酸ピバロイルオキシメチルエステル 31g を乾燥した塩化メチレン 310 ml にとかし、ピリジン 12.7 ml を加えて -50°C に冷却する。五塩化リン 26g を加え、冷却を止めて攪拌を1時間続けると褐色の溶液が得られる。

再び -50°C に冷却し、メタノール 100 ml をゆ
つくり滴加する。滴加後 -10°C 前後で 30 分攪
拌後 0°C 前後にしてから飽和重炭酸ナトリウム
水を加えて中和し塩化メチレン層を分取する。
水層を 1 回塩化メチレンで抽出し、抽出液を先
に分取した液に合して、硫酸マグネシウムで乾
燥後減圧濃縮する。残液に混在するピリジンを
除くため、トルエンで 2 回、酢酸エチルで 2 回共
沸留去する。残留物を酢酸エチル 200 ml にとか
し、これにパラトルエンスルホン酸 1 水和物 12
 g を酢酸エチル 100 ml にとかした液を加え冷蔵
庫に一夜放置、析出結晶を戸取、酢酸エチルで
洗浄、乾燥すると、無色綿様針状結晶として、
7-アミノ-3-メトキシメチル-3-セフェ
ム-4-カルボン酸　ピバロイルオキシメチル
エステル　パラトルエンスルホン酸塩 24 g が
得られた。融点 160°C 付近から徐々に着色、

177°C 付近で分解

元素分析値　 $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_6\text{S} \cdot \text{C}_7\text{H}_8\text{O}_3\text{S}$ として

計算値　C, 49.80, H, 5.70, N, 5.28,

S, 12.08

実測値 C, 49.76, H, 5.60, N, 5.00,

S, 12.06

実施例 1

7 - (4 - クロロ - 3 - オキシブチルアミ
ノ) - 3 - メトキシメチル - 3 - セフエム - 4
- カルボン酸 ピパロイルオキシメチルエステ
ルの製法

ジケテン 725 mg を乾燥した塩化メチレン 10 ml にとかし -20 °C に冷却し攪拌した。これに塩素 620 mg を含む四塩化炭素溶液 30 ml を滴下し 4 - クロロ - 3 - オキシ酪酸クロリドを調整した。一方、7 - アミノ - 3 - メトキシメチル - 3 - セフエム - 4 - カルボン酸ピパロイルオキシメチルエステル p - トルエンスルホン酸塩 2 g をジエチルアニリン 1.16 ml と共に、塩化メチレン 20 ml に溶解し、-10 °C に冷却して、上記 4 - クロロ - 3 - オキシ酪酸クロリド溶液を滴下した。同温で 30 分攪拌後減圧濃縮して溶媒を除去した。これを再び酢酸エチル 50 ml に

溶解し、水、5%塩酸、食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で脱水乾燥し、減圧濃縮した。これを塩化メチレン3 mlに溶解し、エーテル30 mlを加えて静置すると針状結晶を生じた。これをろ取し、エーテルで洗い乾燥して、表記化合物1.47 gを得た。

融点 131.5 ~ 132.5 °C

NMR スペクトル (CDCl₃) δ ppm

1.23 (9 H, s)

3.31 (3 H, s, OCH₃)

3.54 (2 H, s, 2 位)

3.65 (2 H, s, CH₂)

4.26 (2 H, s, CH₂)

4.29 (2 H, s, CH₂)

4.97 (1 H, d, J = 5.5 Hz, 6 位)

5.65 ~ 6.0 (3 H, m, 7 位および CH₂)

7.64 (1 H, d, J = 9 Hz)

実施例 2

7 - (4 - クロロ - 3 - オキソ - 2 - ヒドロキシイミノブチリルアミノ) - 3 - メトキシメ

チル - 3 - セフエム - 4 - カルボン酸 ビバロ

イルオキシメチルエステルの製法

7 - (4 - クロロ - 3 - オキシブチリルアミノ) - 3 - メトキシメチル - 3 - セフエム - 4 - カルボン酸ビバロイルオキシメチルエステル 257 g を酢酸 25 ml に溶解し、亜硝酸ナトリウム 409 mg を室温で徐々に加え、30 分攪拌した。反応液に酢酸エチル 200 ml を加え、飽和食塩水で 3 回洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で脱水乾燥し、減圧濃縮した。トルエンを用いて 2 回共沸し、乾燥して、表記化合物 27 g を泡状固体として得た。

NMR スペクトル (CDCl₃) δ ppm

1.23 (9 H, s)

3.33 (3 H, s, OCH₃)

3.59 (2 H, s, 2 位 CH₂)

4.33 (2 H, s, 3 位 CH₂)

4.75 (2 H, s, CH₂)

5.05 (1 H, d, J = 5.5 Hz, 6 位)

5.6 ~ 6.1 (3 H, m, 7 位および CH₂)

9.3 (1 H , d , J = 9 Hz)

実施例 3

7 - (4 - クロロ - 3 - オキソ - 2 - (Z) - メ
トキシイミノブチリルアミノ) - 3 - メトキシ
メチル - 3 - セフエム - 4 - カルボン酸 ピバ
ロイルオキシメチルエステル の製法

7 - (4 - クロロ - 3 - オキソ - 2 - ヒドロ
キシイミノブチリルアミノ) - 3 - メトキシメ
チル - 3 - セフエム - 4 - カルボン酸 ピバロ
イルオキシメチルエステル 5 g をテトラヒドロ
フラン 40 ml に溶解し、炭酸ナトリウム 2 g を
水 40 ml に溶解して加える。これに硫酸ジメチ
ル 5 g を加え 30 分攪拌した。反応液に酢酸エ
チル 150 ml を加え飽和重炭酸ナトリウム水、飽
和重硫酸カリ水で各 2 回洗浄後、無水硫酸マグ
ネシウム上で脱水し、減圧濃縮した。これを
100 g のシリカゲルカラム上、溶媒系クロロホ
ルム - 酢酸エチル (3 : 1) でクロマトグラフィー
処理し、表記化合物を含む固体を得た。これを
テータル 30 ml に溶解し、氷冷静置すると針状

結晶を生じたので濾取し、エーテルで洗い乾燥し、表記化合物 1.9 g を針状結晶として得た。

融点 168.5 ~ 169.5 °C

NMR スペクトル (CDCl₃) δ ppm

1.24 (9 H , s)

3.33 (3 H , s , OOH₃)

3.57 (2 H , s , CH₂ 2 位)

4.19 (3 H , s , OCH₃)

4.30 (2 H , s , CH₂ 3 位)

4.60 (2 H , s , CH₂)

5.03 (1 H , d , J = 5.5 Hz , 6 位)

5.6 ~ 6.1 (3 H , m , CH₂ と 7 位)

7.19 (1 H , d , J = 9 Hz , NH)

実施例 4

7 - [2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イ
ル) - 2 - (Z) - メトキシイミノアセタミド] -
3 - メトキシメチル - 3 - セフエム - 4 - カル
ボン酸 ピバロイルオキシメチルエステルの製

法

7 - (4 - クロロ - 3 - オキソ - 2 - (Z) - メ

トキシイミノブチリルアミノ) - 3 - メトキシ
メチル - 3 - セフエム - 4 - カルボン酸 ピバ
ロイルオキシメチルエステル 47 mg をジメチル
アセタミド 5 ml に溶解し、チオ尿素 14 mg を加
え、室温で4時間攪拌した。反応液に酢酸エチ
ル 50 ml を加え、15 ml の水で3回洗浄後、無
水硫酸マグネシウム上で脱水し、減圧濃縮した。
これをクロロホルム 1 ml に溶解し、イソプロピ
ルエーテル 20 ml を加えて沈澱させ、戸取乾燥
して、表記化合物 50 mg を無色粉末として得た。

NMR スペクトル (CDCl_3) δ ppm

1.22 (9 H , s)

3.30 (3 H , s , OCH_3)

3.53 (2 H , s , 2 位 CH_2)

4.00 (3 H , s , OCH_3)

4.30 (2 H , s , 3 位 CH_2)

5.05 (1 H , d , $J = 5.0 \text{ Hz}$, 6 位)

5.7 ~ 6.3 (5 H , m , 7 位 NH_2 および CH_2)

6.63 (1 H , s)

8.27 (1 H , d , $J = 9 \text{ Hz}$, NH)

実施例 5

7 - (4 - クロロ - 3 - オキソ - 2 - (Z) - エ
トキシイミノブチリルアミノ) - 3 - メトキシ
メチル - 3 - セフエム - 4 - カルボン酸 ピバ
ロイルオキシメチルエステル の 製 法

7 - (4 - クロロ - 3 - オキソ - 2 - ヒドロ
キシイミノブチリルアミノ) - 3 - メトキシメ
チル - 3 - セフエム - 4 - カルボン酸 ピバロ
イルオキシメチルエステル 505 ㎎ をテトラヒド
ロフラン 5 ml に溶解し、炭酸ナトリウム 106 ㎎
を水 5 ml に溶解して加え、硫酸ジエチル 308 ㎎
を用いて 1 時間処理し実施例 3 と同様に後処理、
クロマト精製して、表記化合物を含む固体 96
㎎ を得た。これをエーテルに溶解し、氷冷静置
すると、表記化合物が針状結晶として析出し、
戸取し、エーテルで洗い乾燥して 57 ㎎ を得た。

融点 171 ~ 172 °C

NMR スペクトル (CDCl₃) δ ppm

1.23 (9 H, s)

1.39 (3 H, t, J = 7 Hz)

3.35 (3 H , s , OCH₃)

3.57 (2 H , s , CH₂ 2 位)

4.32 (2 H , s , CH₂ 3 位)

4.43 (2 H , q , J = 7 Hz)

4.60 (2 H , s , CH₂)

5.04 (1 H , d , J = 5.5 Hz , 6 位)

5.6 ~ 6.1 (3 H , m , CH₂ および 7 位)

7.17 (1 H , d , J = 9 Hz , NH)

実施例 6

7 - [2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イ
ル) - 2 - (Z) - エトキシイミノアセタミド] -
3 - メトキシメチル - 3 - セフエム - 4 - カル
ボン酸 ピパロイルオキシメチルエステルの製

法

7 - (4 - クロロ - 3 - オキソ - 2 - (Z) - エ
トキシイミノブチリルアミノ) - 3 - メトキシ
メチル - 3 - セフエム - 4 - カルボン酸 ピパ
ロイルオキシメチルエステル 57 mg をジメチル
アセタミド 6 ml に溶解し、チオ尿素 17mg を加
えて、実施例 4 と同様に処理して、表記化合物

6 3 mg を無色粉末として得た。

NMR スペクトル (CDCl_3) δ ppm

1.22 (9 H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$)

1.31 (3 H, t, OCH_2CH_3)

3.30 (3 H, s, OCH_3)

3.53 (2 H, s, 2 位 CH_2)

4.28 (2 H, q, OCH_2CH_3)

4.30 (2 H, s, 3 位 CH_2)

5.01 (1 H, d, $J = 5 \text{ Hz}$, 6 位 H)

5.7 ~ 6.2 (5 H, m, 7 位 H, NH_2 および

$\text{COOCH}_2\text{O}-$)

6.76 (1 H, s, チアゾール 5 位 H)

7.70 (1 H, d, $J = 9 \text{ Hz}$, CONH)

実施例 7

7 - [2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イ
ル) - 2 - (Z) - メトキシイミノアセタミド] -
3 - メトキシメチル - 3 - セフエム - 4 - カル
ボン酸 ピバロイルオキシメチルエステルの製
法

7 - (4 - クロロ - 3 - オキソ - 2 - (Z) - メ

トキシイミノブチルアミノ)-3-メトキシ
メチル-3-セフェム-4-カルボン酸 ビバ
ロイルオキシメチルエステル 100 mg を N, N-
ジメチルアセトアミド 1 ml に溶解し、ヨウ化ナ
トリウム 86 mg を加え室温で 15 分攪拌した後、
チオ尿素 15 mg を加え、さらに pH 6.86 の中性
リン酸緩衝液 ($\text{KH}_2\text{PO}_4\text{-Na}_2\text{HPO}_4$) 1 ml を加え、
3 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル 20 ml を
加え、5 分チオ硫酸ナトリウム水、水、食塩水
で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で脱水
後、減圧濃縮した。これをクロロホルム 1 ml に
溶解し、イソプロピルエーテル 20 ml を加えて
沈澱させ、濾取、乾燥して、表記化合物 100 mg
を無色無定形粉末として得た。本化合物の物理
恒数は実施例 4 で得られたものと一致した。

特許出願人 三共株式会社
代理人 弁理士 櫻 出 庄 治